

**5-FLUOROURACIL DERIVATIVE**

Patent Number: JP56016474  
Publication date: 1981-02-17  
Inventor(s): KIKAZAWA KAZUO; others: 05  
Applicant(s): GRELAN PHARMACEUT CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP56016474  
Application Number: JP19790090453 19790718  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D239/54  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

NEW MATERIAL: 5-Fluorouracil derivatives of formula I (R1 is H, lower acyl; R2 is lower alkyl, aryl, aralkyl).  
EXAMPLE: 1-Acetyl-3-carbobenzoxyl-5-fluorouracil.

USE: Carcinostatic: they have high antitumorigenic activity.

PREPARATION: For example, the reaction of an N1-acyl-5-fluorouracil derivative of formula II (R3 is lower acyl) with a halogen compound of formula X-COOR2 (X is halogen) afford the compound of formula I where R1 is lower acyl. The compound bearing H as R1 is obtained by treating it in a protonic solvent.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-16474

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 239/54  
// A 61 K 31/505

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
6670-4C  
6617-4C

④ 公開 昭和56年(1981)2月17日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

## ⑭ 5-フルオロウラシル誘導体

① 特 願 昭54-90453

② 出 願 昭54(1979)7月18日

③ 発 明 者 気賀沢和雄

東京都世田谷区野沢4-15-7  
-701

④ 発 明 者 柊木崑治

調布市染地3-1 多摩川住宅は  
-11-501

⑤ 発 明 者 脇坂菊雄

横浜市緑区桜台25-1

⑥ 発 明 者 芳賀清次

東京都大田区上池台1-51-6

⑦ 発 明 者 永松康生

町田市山崎町1483山崎団地8-  
9-402

⑧ 発 明 者 岡田泰二

広島市元字品町26番41号

⑨ 出 願 人 グレラン製薬株式会社

東京都世田谷区野沢三丁目3番  
9号

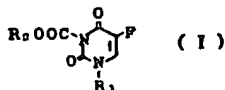
⑩ 代 理 人 弁理士 草間攻

## 1. 発明の名称

5-フルオロウラシル誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(I) 一般式(I)



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子または低級アルキル基を、  
R<sub>0</sub>は低級アルキル基、アリール基またはアラ  
ブキル基を意味する)で示される5-フルオ  
ロウラシル誘導体。

① 一般式(I)中、R<sub>1</sub>が水素原子、R<sub>0</sub>が低級ア  
ルキル基である特許請求の範囲第1項に記  
載の5-フルオロウラシル誘導体。

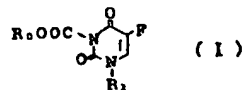
② 一般式(I)中、R<sub>1</sub>が水素原子、R<sub>0</sub>がアリ  
ール基である特許請求の範囲第1項に記載の5  
-フルオロウラシル誘導体。

③ 一般式(I)中、R<sub>1</sub>が水素原子、R<sub>0</sub>がアラ  
ブキル基である特許請求の範囲第1項に記  
載の5-フルオロウラシル誘導体。

④ 一般式(I)中、R<sub>1</sub>が低級アルキル基、R<sub>0</sub>がア  
ラブキル基である特許請求の範囲第1項に  
記載の5-フルオロウラシル誘導体。

## 3. 発明の具体的な説明

本発明は所望な5-フルオロウラシル誘導体  
に係り、詳しくは一般式(I)



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子または低級アルキル基を、  
R<sub>0</sub>は低級アルキル基、アリール基またはアラ  
ブキル基を意味する)で示される5-フルオ  
ロウラシル誘導体に関するものである。

従来、5-フルオロウラシルおよびその誘導  
体のある種のものは口頭伝達が存在することが  
知られており、例えば1-(2'-テトラヒドロ

フラニル)-5-フルオロウラシルはPT-207として良く知られた化合物である。今回本発明者らは、一般式(I)で示される新規化合物類には優れた抗腫瘍作用が存在することを見出し、制癌剤として有用な化合物類であることが判明し、本発明を完成させるに至った。本明細書中で使用される用語「低級アシル基」とは炭素数2~4個度のアシル基を意味し、より具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチロニル基等である。また「低級アルキル基」とは炭素数1~6のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、アミル、ヘキシル基等である。さらに、「アリール基」とは置換、非置換のアリール基をいい、具体的にはフェニル、置換フェニル基等であり、「アラアルキル基」とは置換、非置換のアリールアルキル基をいい、例えばベンジル基などである。従って、一般式(I)のさらに具体的なものとしては、

① 3-エトキシカルボニル-5-フルオロウ

5

#### X-COOR<sub>2</sub> (II)

(式中、R<sub>2</sub>は低級アルキル基、アリール基またはアラアルキル基を、Xはハロゲン原子を表わす)のハロゲン化合物を反応させることにより行なわれる。本反応は適当な溶媒中塩基の存在下に行なわれ、そのような溶媒としては反応に直接影響を与えないものならば任意に選択され、たとえばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒が挙げられる。また塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が好ましい。反応温度は一般に限定し得ないが、比較的低温で反応させるのが好ましく、反応時間も用いる化合物等により限定し得ないが0.1~10時間程度である。

本製造方法により一般式(I)中、R<sub>1</sub>が低級アシル基を、R<sub>2</sub>が低級アルキル基、アリール基またはアラアルキル基を表わす化合物類を得ることができるが、R<sub>1</sub>が水素原子の化合物を得るには上記反応で得られた成体物をプロトン性溶媒中

ラシル

② 3-フェノキシカルボニル-5-フルオロウラシル

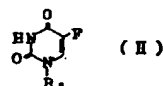
③ 3-カルボベンゾキシ-5-フルオロウラシル

④ 1-アセチル-3-カルボベンゾキシ-5-フルオロウラシル

などが挙げられるが、これに限定されるものではない。

次に、これら一般式(I)で示される5-フルオロウラシル誘導体の製造法を説明するが、あくまで具体の一製法であり、これに限られるものではない。

すなわち、一般式(II)



(式中、R<sub>2</sub>は低級アシル基を表わす)で示されるN1-アシル-5-フルオロウラシル誘導体は、一般式(II)

4

で処理すれば良い。そのようなプロトン性溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいは弱酸性水溶液たとえば希酢酸水溶液等が挙げられる。当該処理方法は、上記プロトン性溶媒中<sup>処理</sup>という簡単なもので良い。また、トリエチルアミンのような有機塩基を用いてもよい。以上のようにして得られる一般式(I)で示される5-フルオロウラシル誘導体は、いずれも抗腫瘍作用を有し、制癌剤として有用な化合物類である。

以下に実施例にて本発明をさらに詳細に説明するが、これに限定する意図はない。

#### 実施例1 1-アセチル-3-カルボベンゾキシ-5-フルオロウラシル

1-アセチル-5-フルオロウラシル3g、ジオキサン30ml、カルボベンゾキシクロリド8.7gの混合物に室温攪拌下トリエチルアミン5mlを加え、さらに1時間攪拌後戸過。戸液から溶媒を除去して得た残物をエーテルより再結晶し、融点

6

110~118° の無色の晶 3 g (5.7 g) を得る。

元素分析値 (g) :  $C_{11}H_{11}PN_2O_4$

計算値 : C, 54.91; H, 3.62; N, 9.15

実測値 : C, 54.75; H, 3.80; N, 9.03

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  (CDC1<sub>2</sub>)

2.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>-CO)

5.10 (2H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-)

7.1~7.6 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>)

8.2 (1H, d, C<sub>6</sub>-H)

実験例 2 3-カルギベンゾキシ-5-フルカロウラシル

1-アセチル-3-カルギベンゾキシ-5-フルカロウラシル 3 g をメタノール 100 ml とトリエチルアミン 1 ml に溶かし、20 分間放置した後溶液を蒸去し、残液をクロロホルムより再結晶し、融点 159~161° の無色の晶 1.5 g (5.4 g) を得る。

元素分析値 (g) :  $C_{17}H_{15}PN_2O_4$

7

計算値 : C, 41.24; H, 3.54; N, 13.80

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  (CDC1<sub>2</sub>)

1.26 (3H, t, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

4.03 (2H, q, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)

7.33 (1H, d, C<sub>6</sub>-H)

実験例 4 3-フェノキシカルギニル-5-フルカロウラシル

1-アセチル-5-フルカロウラシル 6 g, アセトン 180 ml, フェノキシカルギニルクロリド 8 g の混合液に室温で、トリエチルアミン 6 ml を加え、2 時間攪拌した後蒸去。残液から溶液を蒸去すれば 1-アセチル-3-フェノキシカルギニル-5-フルカロウラシルを得る。これにメタノール 50 ml を加え、以下実験例 3 と同様に結晶し、融点 159~162° の無色の晶 1.4 g (16 g) を得る。

元素分析値 (g) :  $C_{11}H_9PN_2O_4$

計算値 : C, 52.81; H, 2.88; N, 11.20

実測値 : C, 53.27; H, 2.65; N, 11.38

9

特開 56-16474(3)

計算値 : C, 54.55; H, 3.43; N, 10.60

実測値 : C, 54.67; H, 3.52; N, 9.97

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  (CDC1<sub>2</sub>)

5.1 (2H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-)

7.1~7.7 (6H, m, C<sub>6</sub>-H および C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>)

実験例 3 3-エトキシカルギニル-5-フルカロウラシル

1-アセチル-5-フルカロウラシル 15 g, ジオクサン 110 ml, エトキシカルギニルクロリド 14 g の混合液にトリエチルアミン 13 g を加え、2 時間攪拌した後蒸去。残液から溶液を蒸去すれば 1-アセチル-3-エトキシカルギニル-5-フルカロウラシルを得る。これにメタノール 40 ml を加え、室温で 30 分間放置した後メタノールを蒸去し、その残液をクロロホルムより再結晶し、融点 128~130° の無色の晶 2 g (10 g) を得る。

元素分析値 (g) :  $C_{17}H_{17}PN_2O_4$

計算値 : C, 61.59; H, 3.69; N, 13.86

8

核磁気共鳴スペクトル  $\delta$  (CDC1<sub>2</sub>+d<sub>6</sub>-DMSO)

7.1~7.6 (m, C<sub>6</sub>-H および C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

特許出人

ダレラン株式会社

代理人

分口士 早 岡 英

10